FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1965

N° 898

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

DERBANNE Michel, Joseph, Marie

né le 18 Mars 1934

à Paris 8ème

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION PHARMACOLOGIQUE ET CLINIQUE A L'ETUDE DE LA TOLERANCE D'UN MODIFICATEUR DU COMPORTEMENT DIGESTIF : LE METOCLOPRAMIDE

Président : Professeur H. PEQUIGNOT

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN	Gaston CORDIER.
1er ASSESSEUR	Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR	Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Broussais	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
— — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
Médecine	LAMBLING (A.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
Médecine	PEQUIGNOT (H.)
Médecine	PERRAULT (M.)
Médecine	SIGUIER (F.)
Médecine	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (R.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (Fr.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGÈS (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C. pr. s. ch. TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

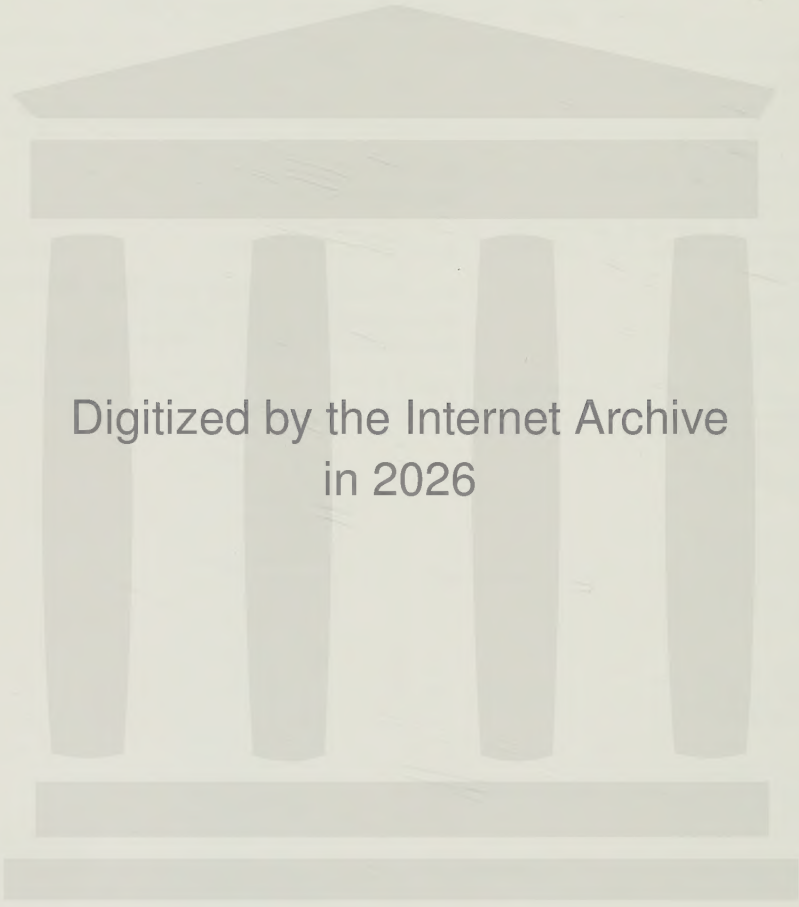
Conseiller administratif . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544307_0055

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1965 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

DERBANNE Michel, Joseph, Marie

né le 18 Mars 1934

à Paris 8ème

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION PHARMACOLOGIQUE ET CLINIQUE A L'ETUDE DE LA TOLERANCE D'UN MODIFICATEUR DU COMPORTEMENT DIGESTIF : LE METOCLOPRAMIDE

Président : Professeur H. PEQUIGNOT

A notre Président de thèse,

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. PEQUIGNOT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse ; qu'il trouve ici l'hommage de notre reconnaissance et de notre haute gratitude.

CONTRIBUTION PHARMACOLOGIQUE ET CLINIQUE A L'ETUDE DE LA TOLERANCE D'UN MODIFICATEUR DU COMPORTEMENT DIGESTIF : LE METOCLOPRAMIDE

INTRODUCTION

L'étude des dérivés de l'acide paraaminobenzoïque dont les activités respectives sont diverses - la procaïne est un anesthésique local, la procaïnamide un antifibrillant - a conduit à la découverte de l'orthochloroprocaïnamide, synthétisé en 1953 par Michel THOMINET, dont les propriétés antiémétiques ainsi que l'absence d'action sur le système nerveux central et le système nerveux autonome avaient été mises en lumière par François BESANÇON (Thèse de Sciences, Paris 1957).

L. JUSTIN-BESANÇON et ses collaborateurs poursuivant leur recherche sur les antiémétiques en étudiant, non plus les dérivés de l'acide paraaminobenzoïque, mais ceux de l'acide paraaminosalicylique aboutirent à la découverte du Méthoxy-2 chloro-5 procaïnamide ou métoclopramide, synthétisé en 1961.

Ce corps se révèle d'emblée, tant sur le plan expérimental que sur le plan clinique, comme l'un des plus puissants antiémétiques connus et les faits cliniques sont légion qui viennent authentifier cette remarquable activité. Mais lors des premiers essais cliniques, il apparut que le Métoclopramide était bien autre chose qu'un simple antiémétique : c'était un modificateur du comportement digestif. La pratique de la radiocinématographie digestive a permis d'objectiver au mieux les modifications de la cinétique gastro-duodéno - jéjunale : sous l'effet du Primpéran, le péristaltisme gastrique augmente, les contractions de l'estomac se multiplient, s'accélèrent ; le canal pylorique s'ouvre largement ; le bulbe duodénal se distend prenant un aspect "joufflu" ; à la distension bulbaire s'associe

une distension de tout le cadre duodénal et des anses jéjunales ; le transit gastro-duodéno-jéjunal est accéléré.

Ces remarquables propriétés confèrent au Métoclopramide un double intérêt :

- sur le plan expérimental, la haute activité antiémétique du Primpéran permet l'exploration fonctionnelle de la zone chimio-sensible ou "trigger - zone" du tronc cérébral et du centre du vomissement ; en outre les effets modificateurs du comportement digestif permettent l'étude de la motricité gastro-duodéno-jéjunale dont la physiologie est mal connue ; il ne semble pas agir par l'intermédiaire du système nerveux autonome, il n'a pas d'effets anti-histaminiques, anti-sérotoniques, il ne modifie pas la sécrétion gastrique spontanée, ni la sécrétion provoquée par l'histamine ou l'insuline. Signalons cependant l'existence d'un phénomène d'antagonisme avec l'atropine : le métoclopramide est sans action kinétique sur l'intestin paralysé par l'atropine.

La modification du comportement digestif que le Primpéran induit n'a pas, jusqu'à présent, reçu d'explication satisfaisante et pose le problème des rapports entre le système nerveux central et la motilité digestive ;

- sur le plan clinique, le Primpéran permet de traiter efficacement les dyskinésies et troubles fonctionnels digestifs quelle qu'en soit l'étiologie.

Ainsi, à côté de son intérêt théorique, le Primpéran représente pour le praticien une acquisition dont il n'est pas besoin de souligner la valeur.

Des malades de plus en plus nombreux bénéficient chaque jour, tant en pratique hospitalière qu'en pratique civile, de cette thérapeutique.

Il était donc intéressant d'étudier la tolé-

rance de ce médicament dont la place dans l'arsenal thérapeutique en pratique courante s'accroît chaque jour, et de rechercher d'éventuelles actions accessoires qui pourraient en limiter l'emploi en clinique : c'est le but de ce travail.

La première partie de ce travail sera consacrée à l'étude pharmacologique du Métoclopramide chez l'animal : les résultats de cette étude sur la toxicité de la drogue et de ses effets sur le système nerveux central, le système nerveux autonome, le système cardio-vasculaire permettront dans une certaine mesure de prévoir ce que sera la tolérance chez l'homme.

La deuxième partie sera consacrée à l'étude clinique de la tolérance et des actions accessoires du Métoclopramide chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson, aux doses habituelles comme aux doses massives.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DE LA TOLERANCE ET DES ACTIONS ACCESSOIRES DU METOCLOPRAMIDE

Nous diviserons ce chapitre en deux grandes parties :

- premièrement, l'étude de la drogue sur les principales espèces d'animaux de laboratoires.

- deuxièmement. l'étude pharmacodynamique cherchant à préciser son action, essentiellement sur le système nerveux central, le système nerveux autonome, l'appareil cardio-vasculaire de manière à prévoir d'éventuelles actions secondaires nuisibles à sa tolérance clinique.

Au terme de ce chapitre, nous pourrons présager de la tolérance du médicament et de ses éventuelles actions accessoires chez l'homme avec bien sûr toutes les restrictions que cela comporte lorsque l'on passe de l'expérimentation sur l'animal à la clinique.

ETUDE DE LA TOXICITE

A- Toxicité aiguë

La toxicité aiguë a été déterminée en administrant des doses croissantes du produit par les voies intraveineuses, intrapéritonéales, sous-cutanées, orales chez la souris mâle et le rat mâle et par voie intraveineuse seulement chez le lapin de manière à mettre en évidence la dose maxima tolérée, la dose minima toujours mortelle et la dose léthale médiane. La dose léthale médiane a été calculée par la formule de Karber et Béhrens :

$$DL_{50} = DL_{100} \qquad \frac{\sum ab}{n}$$

dans laquelle DL_{50} = dose léthale médiane

DL_{100} = dose léthale toujours mortelle

a = différence entre 2 doses consécutives

b = moyenne arithmétique des mortalités de 2 lots consécutifs

n = nombre d'animaux par lot

Les différentes doses léthales médianes obtenues selon les voies d'introduction du produit et chez les différentes espèces sont rassemblées dans le tableau ci-dessous.

Espèces	Voies	Nombre d'animaux	Sexe	DL_{50} mg/kg
Souris	I. V.	40	M	38
	I. P.	50	M	138
	S. C.	40	M	233
	P. O.	50	M	629
Rat	I. V.	40	M	46
	I. P.	50	M	130
	S. C.	40	M	633
	P. O.	40	M	1270
Lapin	I. V.	40	M	23

Les symptômes de la toxicité aiguë sont variables avec les voies d'administration. Chez les animaux qui résistent on note une titubation transitoire par voie intraveineuse, une prostration plus ou moins longue et plus ou moins importante selon la dose par voie orale. Cette dernière action laisse déjà entrevoir une action sédative centrale du produit. Lorsque la mort survient, elle est très rapide et s'accompagne parfois de convulsions.

Il résulte de l'étude de la toxicité aiguë que celle-ci est faible et que la tolérance de la drogue par voie buccale est remarquable.

Chez l'homme, la dose thérapeutique est comprise entre 1/100 et 1/1000 de la dose toxique ce qui confère au métoclopramide une marge de sécurité thérapeutique élevée.

B- Toxicité chronique ou subaiguë

La toxicité chronique a été étudiée en laboratoire sur les Rats Wistar et les Lapins de race Fauve de Bourgogne des deux sexes.

Chez les rats, le produit a été administré per os, cinq jours par semaine pendant 14 semaines, un premier lot recevant 5 mg/kg/jour, un deuxième 10 mg/kg/jour, un troisième 20 mg/kg/jour.

Chez les lapins, le métoclopramide a été administré par voie sous-cutanée à raison d'une injection par jour, 5 jours par semaine, à la dose de 10 mg/kg/jour, pendant 12 semaines.

Les résultats de cette expérimentation ont été très satisfaisants :

a) Tous les rats soumis à un traitement au métoclopramide, c'est-à-dire 60, sont restés vivants jusqu'à la fin de l'expérience. Chez les lapins, deux sont morts sur 23 traités : l'un au 13e jour de l'expérience, mais la cause du décès n'a pu être décelée à l'autopsie du cadavre qui était normal et rien ne permet d'incriminer le Primpéran comme étant responsable de cette mort ; l'autre est mort au 23e jour et l'autopsie a montré des lésions de pneumonie et de péricardite (Pasteurellose). Aucun signe clinique particulier n'a été noté aux doses utilisées. Tout au plus relève-t-on une diminution de l'agressivité chez les rats.

b) La croissance des animaux traités, comme celle des témoins, a été pratiquement identique pendant toute la période d'administration du produit. Après arrêt du traitement, les animaux non sacrifiés ont vu leur poids croître de façon normale.

c) Des examens hématologiques ont été pratiqués avant et après traitement. On ne relève que des modifications mineures : une légère augmentation du chiffre de l'hématocrite et du nombre de leucocytes, la formule leucocytaire ne changeant pas.

d) Enfin, tous les animaux ont été sacrifiés, la moitié à la fin du traitement, l'autre moitié 1 mois après l'arrêt du traitement et l'on a procédé à l'examen macroscopique des différents organes. Un examen histologique du foie, des reins, de la rate, des surrénales, de l'estomac, des ovaires ou testicules, a été pratiqué.

- L'examen des organes au cours des autopsies n'a montré aucune lésion macroscopique.

Ceux-ci ont été pesés : on a constaté une légère atrophie du foie chez les rats sacrifiés en fin de traitement alors que chez les rats sacrifiés après 1 mois de repos rien de semblable n'est constaté ; chez les

lapins femelles, on note une hypertrophie des ovaires, hypertrophie régressant partiellement après les semaines de repos.

Par ailleurs les poids des autres organes sont comparables à ceux des témoins.

- L'examen microscopique des coupes a été effectué par le Professeur CHRETIEN.

Voici ses conclusions chez le rat :

"Si l'on excepte quelques anomalies mineures, sous-forme d'une petite zone de scléro-atrophie de la muqueuse gastrique chez un rat mâle traité, il n'a été constaté, sur les animaux traités, aucune altération histologique définie si l'on compare l'aspect histologique des animaux traités à celui des animaux témoins. On peut conclure dans l'ensemble à l'intégrité histomorphologique, en concordance avec les constatations macroscopiques".

Chez le lapin, deux femelles présentaient plusieurs kystes hémorragiques dans les ovaires. En dehors de ces kystes hémorragiques sans signification pathologique, tous les organes examinés étaient normaux sur le plan histologique.

En conclusion, il est possible de conclure qu'expérimentalement, la toxicité chronique du métoclopramide est quasi nulle. Son emploi en clinique humaine n'est donc pas à priori limité dans le temps lorsqu'il est administré aux doses habituelles.

C- Recherche d'une action tératogène

Nous terminerons ce chapitre sur la toxicité du métoclopramide par la recherche d'une éventuelle action tératogène.

Ce pouvoir tératogène éventuel a été recherché sur trois espèces animales : le rat, la souris, le lapin.

Le produit a été administré per os aux rats et aux souris aux doses de 1,5 et 10 mg/kg selon les lots ; à la fois per os et par injection sous-cutanée aux lapins aux doses de 10 à 20 mg/kg.

Une partie des femelles a été sacrifiée en cours de gestation, l'autre après la mise à bas normale. Les petits ont été sacrifiés secondairement et autopsiés.

Il résulte de ces recherches que le Métoclopramide ne semble pas avoir de pouvoir tératogène chez les animaux étudiés. Aucune malformation n'a été décelée chez les petits et leur croissance a été normale.

Dans les mêmes conditions expérimentales, alors que le Métoclopramide s'est révélé inoffensif, la Thalidomide provoquait un nombre anormalement élevé de résorptions foetales et de malformations.

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

Le Métoclopramide est doué, tant sur le plan expérimental que sur le plan clinique, de puissantes propriétés anti-émétiques. Ses remarquables propriétés anti-émétiques ont été mises en lumière sur l'animal (le chien essentiellement), grâce en particulier aux travaux de L. JUSTIN-BESANÇON et ses collaborateurs, Cl. LAVILLE, P. THOMINET, en étudiant son action antagoniste vis-à-vis des émétiques classiques : apomorphine, hydergine, sulfate de cuivre.

Il s'est révélé vis-à-vis de l'apomorphine 35 fois plus actif que la chlorpromazine et environ 6 fois plus actif que la Prochlorpérazine ; vis-à-vis du sulfate de cuivre, il s'est révélé aussi actif que le Thiéthylpérazine un des antagonistes les plus puissants expérimentalement du vomissement au sulfate de cuivre. Son spectre d'activité anti-émétique est relativement complet à la différence de nombreux anti-émétiques qui n'agissent que sur la zone chimio-sensible : en effet la grande activité du Métoclopramide vis-à-vis du vomissement au sulfate de cuivre (vomissement dont le point de départ est périphérique : la muqueuse gastrique irritée au contact du sulfate de cuivre devient une source d'influx para et orthosympathiques qui vont exciter directement le centre du vomissement) permet de supposer que ce produit intervient directement au niveau du centre du vomissement, tandis que ses propriétés anti-apomorphine et anti-hydergine montrent qu'il peut également agir sur la zone chimio-sensible ou "trigger-zone" située sur le plancher du 4e ventricule.

Les propriétés anti-émétiques du Métoclopramide ont justifié son emploi en clinique, notamment en pathologie digestive où son activité s'est révélée particulièrement étonnante. Or de très nombreux médicaments tels que les phénothiazines, butyrophénones, diphénhydramines ... etc. appartenant aux familles pharmacodynamiques les plus diverses.- parasympatholytiques,

neuroleptiques, anthistaminiques, spasmolytiques - sont aussi utilisés en clinique, mais leur application en pathologie digestive se heurte souvent à des actions secondaires qui gênent leur maniement clinique : syndromes extra-pyramidaux, propriétés dépressives centrales, hypotension, activité anti-secrétoire et mydriatique ...

Il était donc intéressant de rechercher si le Métoclopramide, anti-émétique majeur et modificateur du comportement digestif, était affecté d'actions secondaires néfastes pouvant nuire à sa tolérance clinique.

A - Action sur le système nerveux central

Certains produits anti-émétiques agissent de façon plus ou moins puissante sur le système nerveux central : c'est le cas des anti-histaminiques qui possèdent une activité dépressive centrale, des phénothiazines dont l'action neuroleptiqueest bien connue.

L'action du métoclopramide sur le système nerveux central a donc été recherchée par Cl. Laville au moyen d'une batterie de tests : activité cataleptique chez le rat ; activité sur le test à la traction chez la souris, activité sur l'hypnose barbiturique chez la souris, activité sur l'analgésie morphinique chez la souris, activité sur la motilité spontanée chez la souris, activité anti-apomorphinique chez le rat, activité anti-morphine chez la souris, activité anti-nicotinique chez le lapin, activité anti-trémorine chez la souris, activité anti-convulsivante chez la souris

Il ressort de l'examen des résultats de ces différents tests que le Métoclopramide a un effet indéniable sur le système nerveux central, mais que cette action est faible et n'apparaît que pour des posologies très élevées.

Par ce peu d'action sur le système nerveux central, il se différencie notablement des diverses familles d'anti-émétiques :

- vis-à-vis des anti-émétiques dérivés de la phénothiazine : s'il est légèrement cataleptique chez le rat, test signant pour Courvoisier une activité psychoplégique s'il ne diminue la motilité spontanée de la souris qu'à des doses élevées, il ne potentialise ni l'hypnose barbiturique, ni l'analgésie morphinique chez la souris ; il est dépourvu d'activité sur le test à la traction. Or ces 3 derniers tests sont caractéristiques d'après COURVOISIER de l'action "sédative" type chlorpromazine ;

- vis-à-vis des dérivés de l'halopéridol, il est en outre sans action sur le test à l'apomorphine chez le rat et rentre de ce fait dans la deuxième catégorie de la classification de Janssen ;

- vis-à-vis des anti-émétiques dérivés de la diphénhydramine, le métoclopramide n'a pas l'action centrale de ces corps qui les a fait utiliser comme anti-parkinsoniens. - Cl. LAVILLE -

Les tableaux ci-dessous montrent l'action du métoclopramide sur le système nerveux central comparée à celle des phénothiazines.

Produit	D.E. 50 Souris S.C. mg/kg	Index d'activité par rapport à la chlorpromazine
Métoclopramide	69	0,0065
Prochlorpérazine	9,1	0,5
Chlorpromazine	4,5	1

Activité comparée sur le test de la traction chez la souris du métoclopramide et de quelques phénothiazines (Cl. LAVILLE)

Produit	$D.E._{50}$ Rat S.C. mg/kg	Index d'activité par rapport à la chlorpromazine
Métoclopramide	38	0,16
Thiopropérazine	0,29	21
Prochlorpérazine	1,43	4
Chlorpromazine	6,3	1

Activité cataleptique comparée chez le rat du métoclopramide et des phénothiazines (Cl. LAVILLE)

Produit	$D.E._{50}$ Souris I.P. mg/kg
Métoclopramide	10
Thiopropérazine	1,16
Prochlorpérazine	3,4
Chlorpromazine	2,87

Activité comparée sur la motilité spontanée chez la souris du métoclopramide et des phénothiazines (Cl. Laville)

Si les premiers résultats pharmacologiques obtenus avec le métoclopramide, publiés dès avril 1964, par JUSTIN-BESANÇON, LAVILLE et THOMINET, montrent que l'action pharmacodynamique dominante semble être l'action anti-émétique, il n'en demeure pas moins qu'au niveau du système nerveux central le métoclopramide développe une action psycholeptique, certes faible et pour des doses élevées, mais indiscutable.

BOISSIER et collaborateurs, ont repris l'étude de l'action du métoclopramide sur le système nerveux central et ils ont mis en évidence que "chez la souris, dès les doses de 10 mg/kg on observe que les animaux déposés dans une enceinte nouvelle pour eux commencent par l'explorer normalement, puis très rapidement, s'arrêtent. Il semble que les souris soient "indifférentes" ; même aux plus fortes doses, on n'observe jamais de sommeil, les doses mortelles exercent une action convulsivante. Chez le rat des phénomènes comparables sont observés, mais la catalepsie peut apparaître avec des doses de 20 mg/kg (I.P.) les animaux subissant passivement les positions imposées par l'expérimentation ; les doses les plus élevées (jusqu'à 80 mg/kg) entraînent une catalepsie pouvant durer 48 heures avec parfois intrication de phénomènes tasikinétiques". En outre il a montré que l'administration simultanée de doses infra-cataleptiques de chlorpromazine et de métoclopramide provoquait une catalepsie des animaux.

Ainsi, tous les faits expérimentaux que nous venons d'analyser confirment bien que le métoclopramide a une action neuroleptique certaine qui ne semble cependant s'extérioriser qu'à des doses bien supérieures aux doses antivomitives, et dans tous les cas bien supérieures aux doses prescrites en clinique qui oscillent entre 40 et 60 mg par 24 heures.

B - Action sur le système nerveux autonome

Les propriétés d'une substance anti-émétique sont souvent associées à une activité plus ou moins importante au niveau du système neuro-végétatif : les

phénothiazines ont une action évidente sur les systèmes ortho et parasympathiques, les dérivés de la butyrophénone ont des propriétés adrénolytiques et noradrénolytiques.

Il était donc intéressant d'explorer l'activité du Métoclopramide sur le système nerveux autonome au niveau du para et de l'orthosympathique et de rechercher d'éventuelles propriétés anti-histaminiques.

Ces recherches ont été effectuées par L. JUSTIN-BESANÇON et Cl. LAVILLE. L'animal d'expérience a été le chien, accessoirement le rat, la souris. On opére chez le chien chloralosé en enregistrant les variations de la tension artérielle prise à la carotide ou à la fémorale ; accessoirement sur certains animaux on a mesuré les mouvements respiratoires et le péristaltisme intestinal.

- Pour déceler une activité antihistaminique, on a recherché l'action du Métoclopramide sur les effets hypotenseurs de faibles doses d'histamine administrées par voie intraveineuse.

- Comme réactif du parasympathique, on a utilisé les effets tensionnels dus à l'injection d'acétylcholine et les effets cardio-inhibiteurs ou intestino-moteurs de l'excitation du bout cardiaque du vague.

- Les réactifs du sympathique utilisés, ont été les effets hypotenseurs dus à l'occlusion des carotides, à l'injection endoveineuse d'adrénaline, de noradrénaline, de nicotine.

Ces expériences montrent que le métoclopramide :
- n'a aucune action sur l'hypotension histaminique ;
- n'a aucune action sur les réactifs du parasympathique ; il n'a pas montré de propriétés atropiniques ;
- n'a pas d'action sur les réactifs du sympathique aux doses de 1 et 5 mg/kg ; cependant

à la dose de 10 mg/kg, chez certains animaux, on a noté :

- une inhibition de la réponse à l'adrénaline (44 %),
- une inhibition de la réponse à la noradrénaline (35 %),
- une inhibition de la réponse à la nicotine (25 %),
- pas d'inhibition de la réponse à l'occlusion des carotides.

Les résultats des expériences de L. JUSTIN-BESANÇON et Cl. LAVILLE ont été confirmés secondairement par BOISSIER et collaborateurs qui ont montré non seulement que le métoclopramide à la dose de 20 mg/kg chez le chien chloralosé inversait l'action hypertensive de l'adrénaline, mais aussi qu'à des doses de 20 à 40 mg/kg le métoclopramide entraînait également une diminution de la hausse tensionnelle due à l'occlusion des carotides et une augmentation légère de l'action hypotensive de l'acétylcholine. Cette action adrénolytique n'a pas été retrouvée chez la souris ni sur la vésicule séminale du cobaye.

Test	Dose chien mg/kg I .V.	Pourcentage d'inhibition par rapport à l'effet témoin		
		Métoclopramide	Chlorpromazine	Prochlorpérazine
Occlusion des carotides	1	0 %	100 %	20 %
Adrénaline	1	0 %	30 %	30 %
Noradrénaline	1	0 %	75 %	50 %
Nicotine	1	0 %	40 %	0 %
Acétylcholine	1	0 %	0 %	0 %
Excitation vagale	1	0 %	30 %	0 %

Activité comparée du métoclopramide, de la chlorpromazine et de la prochlorpérazine
L. JUSTIN-BESANÇON et Cl. LAVILLE.

En conclusion le métoclopramide est dépourvu d'action antihistaminique et au niveau du système nerveux autonome ;seule une action adrénolytique a été observée, mais à des doses très élevées (à partir de 10 mg/kg).

C - Action sur le système cardio-vasculaire

L'étude de l'activité du Métoclopramide sur l'appareil cardio-vasculaire a été menée chez le chien sur trois plans : recherche d'une action tensionnelle, recherche d'une action sur l'électrocardiogramme, recherche d'une action antifibrillante.

a) Action sur la pression artérielle

Les expériences ont été pratiquées chez le chien chloralosé. La drogue a été administrée par voie orale

grâce à une sonde oesophagienne, par voie intra-veineuse en perfusion lente continue, en injection lente ou encore en injection brutale.

Par voie orale, que les animaux aient reçu 5 ou 10 mg/kg, aucune modification tensionnelle n'a été enregistrée.

Par voie veineuse les résultats sont essentiellement fonction de la vitesse de perfusion, accessoirement de la dose injectée :

- en perfusion lente continue à la dose de 1 mg/kg/mn pendant 100 minutes aucune modification tensionnelle n'est observée, malgré une dose totale considérable de 100 mg/kg par voie veineuse ; à la dose de 2 mg/kg/mn une hypotension modérée s'installe progressivement ; à la dose de 4 mg/kg/mn l'hypotension s'installe plus rapidement ; dans les 2 derniers cas, dès l'arrêt de la perfusion la pression remonte progressivement et retrouve son niveau initial au bout de 90 à 120 minutes;

- en injections lentes de 5 minutes, une série d'injections allant de 10 mg à 30 mg/kg n'ont donné aucune modification de la pression artérielle;

- en injections brutales d'une dose unique, survient seulement un crochet hypotenseur rapidement corrigé;

Le tableau ci-dessous consigne les résultats des effets du métoclopramide injecté en dose unique sur la tension artérielle :

Doses I.V. mg/kg	Nombre d'expériences	Hypotension maxima moy. en mm de Hg	Durée de l'hypotension
1	3	0 mm	0'
2	2	0 mm	0'
5	4	20 mm	2-3'
10	5	22 mm	5-10'
20	3	33 mm	5-12'

Effets hypotenseurs du métoclopramide chez le chien chloralosé. Cl. LAVILLE et J. MALMEJAC

- enfin, lors d'injections brutales répétées toutes les 30 minutes de doses croissantes (successivement 1, 2, 5, 10, 15, 20, 30, 40 mg/kg), on observe à partir de la quatrième injection une hypotension brève dont l'amplitude et la durée ont augmenté lors des apports suivants ; à la sixième injection de 30 mg/kg on observe une hypotension brutale de 60 mm de mercure se corrigeant en 15 minutes ; à la dernière injection (40 mg/kg soit en doses cumulatives 123 mg/kg), l'animal meurt par effondrement tensionnel.

B - Action sur l'électrocardiogramme

L'injection de doses cumulatives à intervalles de 30 minutes et croissantes, montre que les doses 1, 2, 5, 10, 15 mg/kg ne modifient pas l'électro-cardiogramme ; avec la dose de 20 mg/kg, on note une tendance à la bradycardie avec renforcement de R et de T, puis retour

à la normale ; à partir de 40 mg/kg, soit une dose cumulative de 123 mg/kg, les perturbations observées précedemment deviennent irréversibles.

C - Action antifibrillante

Cette action a été recherchée, en raison de la parenté chimique du métoclopramide et du procaïne-amide, vis-à-vis de la syncope adrénalino-chloroformique et vis-à-vis des effets cardio-toxiques de l'aconitine. Il résulte de ces expériences qu'aux doses subtoxiques par voie veineuse, le métoclopramide se montre légèrement antifibrillant chez le chien chloralosé.

D - Action anesthésique locale

Là encore, à cause de la parenté chimique entre le Métoclopramide et le procaïne-amide, une action anesthésique locale de surface a été recherchée. Le métoclopramide se révèle ne posséder aucune activité anesthésique de surface sur la cornée de lapin.

Au terme de ce chapitre, l'on peut conclure que le Métoclopramide a une toxicité aiguë très faible et qu'en particulier par voie orale, sa tolérance est remarquable puisque lorsque l'on utilise cette voie la dose léthale médiane atteint des chiffres considérables, respectivement de 629 mg/kg pour la souris et de 1 270 mg/kg pour le rat. Ce fait confère au produit une marge de sécurité thérapeutique élevée si l'on considère que les doses moyennes utilisées en clinique chez l'adulte varient entre 10 mg et 60 mg par 24 heures.

Sa toxicité chronique est pratiquement nulle ; le clinicien peut donc envisager des traitements au long cours sans risque.

Notons cependant qu'à des doses mortelles, le métoclopramide peut déclencher des convulsions chez l'animal. L'étude pharmacodynamique montre qu'à doses faibles, ou moyennes, doses suffisantes pour obtenir

une action anti-émétique maxima et modifier le comportement digestif, les actions accessoires du Métoclopramide sont pratiquement nulles.

Cependant à doses plus fortes une action dépressive sur le système nerveux central a été mise en évidence de façon indéniable. Le métoclopramide est doué de propriétés neuroleptiques, mais faibles et n'apparaissant sur les animaux de laboratoire que pour des posologies élevées.

Enfin, les expériences de laboratoire ont montré que le métoclopramide n'avait aucune action sur le système nerveux autonome hormis une action adrénolytique légère et que sur le système cardio-vasculaire, et uniquement par voie veineuse, il pouvait provoquer une hypotension modérée et passagère.

En conclusion, il est logique de penser que le métoclopramide doit être remarquablement bien toléré en clinique et que ses actions accessoires doivent être légères sinon nulles, car, répétons le encore une fois, toutes les actions accessoires révélées au cours d'expériences sur l'animal ne sont apparues que pour des posologies bien supérieures à celles employées en pratique courante.

ETUDE CLINIQUE DE LA TOLERANCE DU METOCLOPRAMIDE

Ce chapitre a pour objet d'étudier la tolérance du Métoclopramide en clinique et de rechercher d'éventuelles actions accessoires qui pourraient en limiter l'emploi.

Dans une première partie nous étudierons la tolérance du Métoclopramide chez l'adulte, aux doses moyennes généralement prescrites en clinique.

Dans une deuxième partie, nous étudierons la tolérance chez l'enfant et le nourrisson.

Enfin, nous terminerons par 2 observations relatant les effets de doses massives sur l'organisme, doses ingérées au cours de tentatives d'autodestruction.

A - Tolérance et actions accessoires du Métoclopramide en clinique chez l'adulte.

I - Matériel d'étude

a) Depuis son apparition, le métoclopramide a été utilisé de façon très large en clinique.

Mais c'est d'abord et surtout la gastro-entérologie qui a bénéficié de l'acquisition de cette drogue nouvelle. Anti-émétique majeur, le métoclopramide permet de lutter efficacement contre les vomissements si fréquents en pathologie digestive. Mais les indications de son emploi se sont singulièrement étendues lorsque L. JUSTIN-BESANÇON et ses collaborateurs se sont aperçus, lors des premiers essais cliniques, que le Métoclopramide était non seulement un puissant anti-émétique, mais aussi un modificateur particulièrement original du comportement digestif, provoquant une augmentation du péristaltisme gastrique avec ouverture large du pylore, une distension du bulbe duodénal et du cadre duodénal tout entier, enfin une hyper-évacuation accélé-

rée de l'estomac et du duodenum, sans stase. Ces propriétés ont été utilisées dans tous les cas où la stase et le spasme gastrique sont à l'origine de troubles fonctionnels et en particulier dans l'ulcère gastro-duodénal. Rappelons à ce propos les études physio-pathologiques menées par L. JUSTIN-BESANÇON, A. CORNET et coll. qui ont montré le rôle néfaste que joue dans la crise ulcéreuse et sa persistance la stase dans l'estomac d'un liquide hyper-acide ; cette stase acide est le facteur essentiel du spasme gastrique, ce spasme étant lui-même le substratum de la douleur. Le métoclopramide, en assurant la vidange de l'estomac, lève le spasme et permet d'obtenir une sédation rapide de la crise douloureuse. L. JUSTIN-BESANÇON et coll. rapportent à ce sujet trois observations particulièrement démonstratives d'ulcères invétérés considérablement améliorés dans de brefs délais par le métoclopramide.

Ainsi, ces remarquables propriétés, font que le Métoclopramide a été utilisé dans pratiquement toutes les affections relevant du domaine de la gastro-entérologie :

- dans la lutte contre les dyskinésies et les troubles fonctionnels digestifs tels les vomissements, les nausées, la barre épigastrique, les sensations de plénitude gastrique, les céphalées, le hoquet, dénominateur commun d'affections d'étiologies variées, qu'il s'agisse :

- d'ulcères gastro-duodénaux, de cancers gastriques où l'action du primpéran est remarquable sur les troubles dus à la sténose ;

- de dyspepsies hyposthéniques avec leur cortège de digestions difficiles, de sensations de plénitude gastrique ; de ballonnement épigastrique, d'états nauséeux et dont l'origine est variable : gastrite atrophique, hernie hiatale, constipation chronique ... ; aucune cause n'est parfois retrouvée ;

- de dyspepsies hypersthéniques avec leurs douleurs à type de crampe ou de brûlure, leurs vomissements et leurs nausées dont l'origine organique (gastrite en particulier) est le plus souvent retrouvée;

- de syndromes post-gastrectomiques où la prise de métoclopramide permet le plus souvent de calmer les vomissements et de supprimer la dyspepsie dont se plaignent les malades ;

- de cancers primitifs ou secondaires du tube digestif lui-même ou de ses grandes annexes ;

- dans les syndromes oesophagiens ou les atonies du cardia où le métoclopramide semble sans action ;

- dans les vomissements et les dyspepsies d'origine biliaire ou hépato-vésiculaire quelle que soit l'affection en cause (lithiasique ou non), pancréatique ;

- dans les affections du grêle et les colopathies ; le métoclopramide n'a pas d'action sur les syndromes de diarrhée ou de constipation. Enfin, le métoclopramide est employé en radiologie digestive comme modificateur du comportement. La technique du "test au métoclopramide" a été codifiée par L. JUSTIN-BESANÇON, A. CORNET, M. GRIVAUX, E. WATTEZ, J. ESCOFFIER, R. CASTERA : après une première série de clichés gastro-duodénaux, une seconde série de clichés est pratiquée 5 à 7 minutes après une injection intra-veineuse de 10 ou 20 mg de métoclopramide qui a modifié la cinétique gastro-duodénale ; cette double exploration itérative apporte une grande sécurité et accroît les possibilités diagnostiques par la comparaison quasi instantanée de ces deux examens.

b) En dehors des affections relevant strictement du domaine de la gastro-entérologie, le métoclopramide a été utilisé dans tous les secteurs de la pathologie chaque fois que des troubles fonctionnels justifiaient son emploi ; c'est ainsi qu'il a été prescrit avec succès :

- dans les troubles digestifs de l'insuffisance rénale ;

- chez le cardiaque où les troubles digestifs sont fréquents ;

- pour lutter contre les troubles digestifs par intolérance médicamenteuse lors de traitements par les cytostatiques, les tuberculostatiques, la digitaline, les corticoïdes, les antibiotiques par voie orale, les anorexigènes où son action s'est révélée particulièrement efficace ; lors du "mal des rayons" ;

- en neurologie et en neurochirurgie contre les vomissements de l'hypertension intra-cranienne, des syndromes méningés, des syndromes vestibulaires ;

- en milieu chirurgical pour pallier les vomissements dus à l'anesthésie, dans le hoquet per et post-opératoire, comme prémédication au cours des tubages gastro-duodénaux, dans les vomissements post-opératoires ;

- etc... ;

En conclusion, nous voyons que le métoclopramide a été employé dans les secteurs les plus divers de la pathologie. Nous disposons donc d'un matériel d'étude étendu, multiple et bigarré. Tous les documents que nous avons utilisés (ce qui correspond à quelques unités près à 2 540 cas où le métoclopramide a été prescrit) proviennent de services hospitaliers parisiens et provinciaux, mais aussi de services hospitaliers étrangers notamment Allemands, Belges, Japonais.

II - Posologie et voies d'administration

Le métoclopramide, commercialisé sous le nom de Primpéran, se présente sous 3 formes :

- la forme injectable en ampoules de 10 mg pour injections intra-veineuses ou intramusculaires,

- le comprimé dosé à 10 mg,

- le soluté buvable : 1 cuillerée à café correspond à 5 mg de primpéran.

La voie parentérale est utilisée en cas d'intolérance digestive absolue ; les intra-veineuses sont nécessaires lorsque l'on veut obtenir un effet rapide ; la voie veineuse est encore indiquée chez les malades en perfusion. Dans tous les autres cas lorsqu'il n'y a pas de contre-indications, on aura recours à la voie orale plus confortable pour le patient.

Nous ne nous occupons dans ce chapitre que des posologies faibles ou moyennes telles qu'elles sont prescrites en clinique quotidienne. Cette dose oscille entre 5-10 mg et 60 mg au maximum par 24 heures. Le métoclopramide est en général prescrit en doses fractionnées réparties dans la journée, sauf en cas de dose unique, isolée, (test radiologique au Métoclopramide). Quant à la durée de prescription de la drogue elle est très variable, allant de la dose unique à la prescription quotidienne pendant plusieurs semaines ou mois.

En conclusion, nous pouvons étudier la tolérance du Métoclopramide en fonction de la voie d'introduction, de la posologie quotidienne et de la durée de la prescription de la drogue.

Dans aucun des cas que nous étudions dans ce chapitre la dose quotidienne n'a dépassé 60 mg et notons à ce propos que l'augmentation des doses sur le plan thérapeutique ne correspond pas à une augmentation proportionnelle de l'effet recherché ; c'est dire que si le Métoclopramide aux doses moyennes habituelles est sans action thérapeutique, il ne sert à rien d'augmenter de façon répétée les doses quotidiennes, mieux vaut s'orienter vers une autre thérapeutique.

III - Tolérance et actions accessoires

a) Tolérance générale

Lorsque l'on a pris connaissance des résultats des études entreprises en laboratoire sur le métoclopramide faisant ressortir son peu de toxicité aiguë et son absence de toxicité chronique, l'on peut penser, à priori,

que sa tolérance en clinique humaine doit être bonne d'autant que les doses quotidiennes généralement prescrites sont de très loin inférieures aux doses toxiques chez l'animal. Et en effet, l'étude clinique de la tolérance du Métoclopramide, portant sur 2 540 malades relevant des secteurs de la pathologie les plus divers, montre que ce médicament est remarquablement supporté par l'organisme tant sur le plan clinique que biologique.

Cette bonne tolérance, cette absence de toxicité permettent au thérapeute d'utiliser sans inquiétude le métoclopramide de même chez les sujets atteints d'affections sévères où la moindre perturbation sur le plan clinique et biologique peut entraîner des conséquences fâcheuses. De nombreux exemples témoignent de cette innocuité :

- chez les cardiaques, qu'il s'agisse de sujets atteints de valvulopathies quelle qu'en soit l'étiologie, compensées ou non, d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde, de cardio-thyréose, les troubles digestifs liés à une affection digestive concomitante, à la cardiopathie elle-même ou encore à son traitement par la digitaline disparaissent ou régressent sous métoclopramide sans que la drogue modifie en rien l'état cardiaque tant du point de vue clinique qu'électrique, ni la tension artérielle que le sujet soit normo ou hypertendu ce qui n'était pas le cas avant l'apparition du métoclopramide car les anti-émétiques majeurs comme les phénothiazines ou l'halopéridol avaient des actions accessoires indésirables. (GRIVAUX, TOURNEUR, LAMOTTE-BARRILLON),

- dans l'insuffisance rénale où les vomissements entretiennent un état de malaise très pénible, une anorexie tenace avec amaigrissement, le médicament, dont l'activité s'est révélée remarquable, n'a jamais entraîné de troubles cardio-vasculaires, de perturbations biologiques, en particulier hydro-électrolytiques, n'a jamais influencé la fonction rénale, malgré le terrain particulièrement fragile que représente l'urémique qui vomit.(FRITEL, MEYER, REY, GRIVAUX) ;

- chez les sujets soumis à un traitement par les cytostatiques, la radiothérapie, la cobaltothérapie, la surveillance hématologique particulièrement attentive chez ces malades n'a jamais montré de modifications de la formule sanguine imputables à la médication ;

- en neurologie ou en neuro-chirurgie où le Primpéran est particulièrement efficace dans les vomissements au cours de syndromes méningés, d'hypertensions intra-craniennes, de syndromes vestibulaires purs, entre autres causes, jamais "il n'a été noté de modifications du niveau de la conscience, ni de perturbations des fonctions végétatives (température, pouls, tension artérielle, respiration) imputables au médicament... Il n'a été noté aucune modification de la numération globulaire, de la formule leucocytaire, du protidogramme, de l'ionogramme". S. PECKER,

- la prescription de Métoclopramide chez les sujets en insuffisance hépatique et chez les diabétiques n'a jamais aggravé l'insuffisance fonctionnelle hépatique, ni influencé sur l'évolution d'un diabète.

On pourrait citer encore de nombreux exemples de l'excellente tolérance du Métoclopramide. Par ailleurs, jamais il n'a été noté de phénomène d'accoutumance lors de traitements prolongés ; de même aucun incident de type allergique, cutané ou autre, n'a été jusqu'ici décrit comme pouvant être imputable au médicament.

En conclusion, la tolérance générale du Métoclopramide, quelle que soit la durée du traitement, est excellente ; il ne trouble pas les fonctions hépatiques, rénales, hématopoïétiques ; il semble sans effet sur l'activité cardiaque. Chez la femme enceinte, bien qu'actuellement nous possédions encore peu d'observations, il semble dénué de tout pouvoir tératogène ; "les vomissements incoercibles de la grossesse, étant donné l'absence de toute toxicité du produit, sont une indication très intéressante du Primpéran".
J. ROUSSELET.

b) Tolérance locale

Quelle que soit la voie d'introduction du produit, sa tolérance locale est là encore, très bonne.

Per os, jamais il n'a été noté, malgré les modifications du comportement digestif et l'accélération du transit gastro-duodéno-jéjunal que provoque le Métoclopramide, de douleurs abdominales, ni de modifications cliniques du transit et en particulier de diarrhée. Ce fait s'explique peut-être par l'absence d'action apparente du produit sur la motricité colique.

En intra-musculaire, le Primpéran n'entraîne aucune réaction au point d'injection, immédiate ou retardée.

Les injections intra-veineuses aux doses de 10 mg ou 20 mg n'ont nullement besoin d'être lentes car aucun malaise n'est à craindre ni dans l'immédiat ni secondairement.

Signalons cependant 2 cas de céphalée fugace, après injection intra-veineuse rapide, survenue chez un patient, sur un ensemble de 143 malades soumis au test du métoclopramide dans un service de radiologie. (CHEVROT, ROUX, MENARD).

Ces cas de céphalée fugace sont à rapprocher des 2 autres cas de céphalée que nous avons relevés sur 2 540 observations : le premier survenu chez un sujet traité pour gastrite par 30 mg/jour per os ; le second survenu chez un sujet atteint d'insuffisance rénale et recevant 1 ampoule intra-musculaire par jour de 10 mg plus 30 mg per os. Cela donne en tout, le pourcentage modeste de 0,16 %.

c) Effets secondaires

Si, comme nous venons de le voir, la tolérance locale et générale du Métoclopramide est excellente dans l'immense majorité des cas, si sa toxicité aux doses

thérapeutiques usuelles est quasi nulle, il arrive cependant que certaines actions accessoires viennent à se manifester.

Ces actions accessoires sont dues à l'action du médicament sur le système nerveux central.

Rappelons que l'expérimentation sur l'animal avait révélé que le Métoclopramide était doué d'une activité de type neurolotique indiscutable bien que faible et ne s'extériorisant que pour des doses très élevées, de l'ordre de 20 mg/kg et plus. Cette activité sur le système nerveux central se traduit par l'apparition de somnolence ou une sensation de fatigue générale et de lassitude, beaucoup plus rarement par la survenue de syndromes extra-pyramidaux caractérisés par un état d'hébétude et de catatonie. A l'inverse et dans de très rares cas, le métoclopramide provoque un état de nervosité, d'instabilité avec impatience des membres inférieurs.

Dans le détail, sur 2 500 observations, nous avons relevé :

- 18 cas de somnolence survenue pendant un traitement par le Métoclopramide chez des malades se plaignant de troubles digestifs dont l'étiologie était variable : surtout gastro-entérologique (gastrite, cancer de l'estomac, colite...) mais aussi rénale (insuffisance rénale sévère), médicamenteuse par intolérance... etc.

La posologie atteignait 30 à 40 mg/jour et la voie d'introduction était variable : per os exclusivement ou mixte par voie orale et par voie parentérale. Cette somnolence est apparue toujours rapidement, dans les 48 premières heures du traitement, parfois même lors de la première prise, elle est toujours restée modérée, n'entraînant que peu de gêne pour le patient, ne forçant nullement à interrompre le traitement d'autant qu'elle est en règle beaucoup mieux supportée que les troubles digestifs souvent pénibles pour lesquels

le Primpéran est prescrit. Lors de l'arrêt du traitement la somnolence disparaît rapidement. Bien souvent d'ailleurs, le seul fait de diminuer la dose journalière permet de supprimer cet inconvénient : citons comme exemple cette malade atteinte de maladie de Hodgkin traitée par colbaltothérapie et se plaignant de troubles digestifs pour lesquels le Primpéran avait été prescrit. La somnolence est apparue alors que "la posologie était de 40 mg par 24 heures. Ce phénomène s'est atténué, puis a disparu lorsque l'on est passé à 30 mg puis à 20 mg par jour de Métoclopramide". P. PAGNON ;

- 8 cas de fatigue générale, survenue chez des malades atteints d'affections diverses, avec une posologie variant de 10 mg à 30 mg/jour, par voie orale ou encore par voie intra-musculaire ou intraveineuse.

Cette sensation de fatigue générale, de lassitude qui est à rapprocher de la somnolence, reste toujours discrète et disparaît rapidement dès l'arrêt du traitement ;

- 4 cas de syndromes extra-pyramidaux se traduisant par un état d'hébétude et de catatonie survenus lors de la première administration de métoclopramide le plus souvent après injection parentérale (dans l'un des cas le patient a présenté un comportement déconnecté éphémère après une injection intraveineuse unique pour un test au métoclopramide pratiqué lors d'un examen radiologique).

Ces incidents, qui se voient surtout chez les sujets jeunes, sont remarquables par la simplicité de leur évolution vers la résolution spontanée et rapide dès l'arrêt du traitement ;

- enfin dans 2 cas, est survenu un état de nervosité avec impatience dans les membres inférieurs et tasikinésie , là encore, lors de la première administration de Métoclopramide et ayant regressé rapidement.

Que conclure de ces faits ?

- D'abord que les incidents sont exceptionnels si on les rapporte à la masse des sujets traités : 26 cas de somnolence et de sensation de fatigue générale sur 2 500 observations ce qui fait un peu plus de 1 % des sujets traités ; de même 4 cas de syndromes extra-pyramidaux sur 2 500 ce qui donne un pourcentage de 0,16 % ; quant aux 2 cas de "nervosité", nous les citons pour mémoire ;

- ensuite, qu'ils sont le plus souvent discrets et disparaissent très rapidement dès l'arrêt du traitement ;

- que leur survenue ne semble nullement liée à l'importance de la dose quotidienne prescrite, ni à la durée du traitement et que ce fait, joint à leur rareté, indique plutôt l'existence d'une susceptibilité individuelle au médicament ;

- enfin, que les propriétés sédatives et anxiolytiques du métoclopramide, aussi modestes soient-elles peuvent trouver une application dans le traitement des troubles digestifs psycho-somatiques si fréquents chez les surmenés, les déréglés, les instables ;

Nous terminerons ce paragraphe, en rapprochant des faits que nous venons de citer, ceux observés par BORENSTEIN lors d'une étude clinique cherchant à objectiver une éventuelle activité psycholeptique du Métoclopramide. Les essais cliniques ont porté sur un groupe de 48 malades présentant des syndromes psychiatriques divers : schizophrénie, délire chronique, bouffée délirante, psychose maniaco-dépressive, état dépressif et mélancolie, épilepsie, troubles du comportement.

Les posologies utilisées ont été considérables puisqu'elles ont atteint 100 mg/jour per os ou en intra-musculaire, la durée des traitements allant de quelques jours à quelques mois. (L'importance des doses quotidiennes doit être présente à l'esprit lors

de l'interprétation des actions accessoires observées).

En dehors des actions accessoires observées telles la somnolence qui a regressé en règle malgré la poursuite du traitement,et l'apparition de signes extrapyramidaux, disparaissant spontanément ou sous l'effet des anti-parkinsonniens, BORENSTEIN a montré que le métoclopramide était doué d'une action psychotrope indéniable (résultats favorables à titre partiel dans près de 50 % des cas) encore qu'il soit difficile de schématiser cette activité de manière univoque et de conclure : "Si l'activité du métoclopramide paraît pouvoir être rapprochée de celle des substances psychotropes désinhibitrices, il est cependant difficile d'en dégager des indications syndromiques précises. En effet, en dehors des bouffées délirantes, le seul groupement nosologique au sein duquel l'action du métoclopramide semble être douée d'une certaine constance, est celui de l'épilepsie ; or ces effets favorables (sur le comportement, la sociabilité) sont contrebalancés par une aggravation fréquente de l'activité critique, aggravation qui coïncide avec celle constatée lors des enregistrements électroencéphalographiques au cours d'administration de longue durée. En conclusion, le métoclopramide se présente comme une substance psychotrope à activité neurotrope modérée".

Terminons ce chapitre des actions accessoires du métoclopramide chez l'adulte en disant qu'il ne présente aucune action lytique ou mimétique sur les systèmes ortho ou para-sympathiques : il peut être administré même aux sujets âgés sans crainte de rétention vésicale, de poussée glaucomateuse, de sécheresse buccale. Signalons cependant 2 cas de mydriase bilatérale survenus dans un service de neuro-chirurgie lors d'une perfusion de Primpéran ; cette dilatation a été transitoire. Il n'a aucune action sur la respiration ; il ne modifie pas la tension artérielle.

Cette absence d'effets sur le système nerveux autonome est remarquable pour une drogue dont le point

d'impact pour une part est le tronc cérébral et confère au Métoclopramide une facilité d'emploi sans égale.

B - Tolérance du Métoclopramide chez l'enfant et le nourrisson

L'utilisation du Métoclopramide aux vomissements de l'enfant ou du nourrisson a été étudiée par VIALATTE et PAUPE qu'il s'agisse de vomissements en rapport avec une anomalie fonctionnelle ou organique du tube digestif, de vomissements en rapport avec une infection entérale ou parentérale, de vomissements par intolérance alimentaire ou par intolérance médicamenteuse.

L'étude a porté sur 43 enfants dont l'âge varie de 15 jours à 16 ans.

Le médicament a été administré à la dose de 0,4 mg à 2,4 mg/kg et par jour, répartie dans la journée. La durée du traitement a été variable : de 3 à 60 jours, en moyenne 18 jours.

Il ressort de cette étude que le métoclopramide a remarquablement été toléré :

- cliniquement la tolérance est excellente : il n'a pas été constaté d'éruption certaine ; aucun trouble intestinal n'est apparu, en particulier pas de diarrhée ; un seul incident : 1 cas de somnolence légère alors que la dose quotidienne était plutôt faible, 0,7 mg/kg ;

- biologiquement : la numération et la formule sanguine n'ont jamais subi de modifications imputables au traitement ; les examens urinaires ont permis de vérifier l'absence de sucre, de protéinurie ;

- enfin aucune altération n'a été notée tant à l'électrocardiogramme qu'à l'électroencéphalogramme.

En conclusion, en dehors d'un cas de somnolence, la tolérance du médicament a été parfaite.

C - Effets du Métoclopramide à doses massives

Nous terminerons cette étude par 2 observations particulièrement démonstratives de la tolérance remarquable du Primpéran.

La première observation est rapportée par M. le Professeur BAR, chef de service à l'Hôtel-Dieu de Douai.

Il s'agit d'une tentative d'autolyse par absorption de vin et de 36 comprimés de Primpéran soit 360 mg de métoclopramide :

"C'est un homme de 32 ans qui est admis dans mon service le 2 janvier 1965. A son arrivée, le malade est somnolent, manque de lucidité, mais ne présente aucun signe neurologique ; sa température est normale. On procède aussitôt à un lavage d'estomac.

Une analyse des urines donne les résultats suivants :

albumine = traces, sucre = 0, acétone = 0

Par ailleurs : - azotémie = 0,22 g %
- tension artérielle = 15-9
- cholestérol esterifié = 1,28 g
- cholestérol total = 1,84 g

Les tests hépatiques ont donné les résultats suivants :

- test de Gros : 2,95 cc
- test de Hanger : +
- test de Mac Lagan : 2
- test de Kunkel-Phénol : 16
- test de Kunkel-Zinc : 24
- test de Wunderley : +

Un électroencéphalogramme pratiqué au cours de l'intoxication n'a montré aucune modification des tracés normaux.

Le lendemain, bien que le sujet ait retrouvé son état normal, nous avons procédé aux examens suivants :

- recherche de protéinurie = 0
- hémogramme = 4 300 000 G.R., 11 400 G.B.

La tension artérielle n'est pas modifiée ; la diurèse normale. Quatre jours après son entrée à l'hôpital, le sujet peut regagner son domicile, sans aucune séquelle apparente".

La seconde observation nous est communiquée par le Dr M. PERRIER chef de service de neuro-psychiatrie de Melun.

Il s'agit encore d'une tentative de suicide chez un homme de 33 ans débile mental et éthylique chronique, qui absorbe 80 comprimés soit 800 mg de Métoclopramide :

"A son arrivée au centre hospitalier, le malade est lucide et présent : il n'existe aucun signe neurologique, neuro-végétatif, ni cardio-vasculaire. On constate simplement que le sujet est légèrement abruti, que ses réponses sont retardées, sans que ces faits étonnent particulièrement chez un tel patient.

Un lavage d'estomac est pratiqué à l'entrée, soit deux heures environ après la prise des comprimés, sans autre prescription.

Dès le lendemain, le sujet était parfaitement normal et il quitte le service après 48 heures d'observation, au cours desquelles aucun signe ne s'est manifesté, aucune perturbation biologique n'a été décelée".

Ces deux observations sont particulièrement exemplaires : des doses massives de métoclopramide ont été parfaitement tolérées par l'organisme ; il n'y a eu aucune perturbation des grandes fonctions végétatives ; aucune modification biologique ; le système nerveux n'a été que peu affecté et de façon très transitoire.

C O N C L U S I O N S

La pharmacopée vient de s'enrichir d'un nouveau médicament, le Métoclopramide, qui s'est avéré être non seulement un des plus puissants anti-émétiques connus, mais aussi un modificateur particulièrement original du comportement digestif puisque sans action apparente sur le système nerveux autonome, sans effet anti-histaminique et anti-sérotonique.

L'étude pharmacologique et clinique de la tolérance du Métoclopramide et des actions accessoires de cette drogue montre :

- que la toxicité du Métoclopromide est très faible, la dose thérapeutique étant comprise entre I/I00 et I/I000 de la dose toxique pour l'animal, ce qui confère une marge de sécurité élevée en clinique ;

- que sa tolérance générale aux doses usuelles (jusqu'à 60 mg/j.) est excellente quels que soient l'âge et le terrain : le Primpéran peut être prescrit chez le cardiaque, l'insuffisant rénal, l'hépatique, le grand dénutri (cancer), l'opéré... sans risque de voir apparaître des perturbations cliniques ou biologiques néfastes pouvant lui être imputables.

Chez la femme enceinte, où sa remarquable efficacité contre les vomissements gravidiques peut être d'un grand secours, il n'a jamais jusqu'à présent fait preuve de la moindre activité teratogène. Même à doses massives (jusqu'à 800 mg/24 h), sans intérêt d'ailleurs en clinique, il s'est avéré qu'aucun inconvénient majeur n'était à redouter pour l'organisme. ;

- que sa tolérance locale est parfaite quelle que soit la voie employée.

Cependant quelques incidents peuvent survenir lors de l'administration de Métoclopramide : il s'agit d'une part de céphalées, d'autre part de phénomènes dus à l'action du médicament sur le système nerveux central : essentiellement une somnolence, une lassitude générale, parfois un syndrome extra-pyramidal.

Mais tous ces incidents sont très rares : sur 2 540 observations nous avons relevé : 4 cas de céphalée, I8 cas de somnolence, 8 cas de lassitude générale (à rapprocher de la somnolence), 4 cas de syndromes extra-pyramidaux ; ils sont le plus souvent discrets et disparaissent spontanément ou dès l'arrêt du traitement ; ils ne semblent nullement liés à la durée du traitement, ni à l'importance de la dose quotidienne prescrite mais bien plutôt à l'existence d'une sensibilité individuelle au médicament.

Enfin rappelons les 2 cas de "Nervosité" avec impatience dans les membres inférieurs que nous avons noté sur 2 540 cas ainsi que l'unique cas de mydriase bilatérale transitoire chez un sujet en perfusion de Primpéran.

En conclusion, anti-émétique majeur, modificateur du comportement digestif particulièrement original, aisé à administrer par toutes les voies, très bien toléré par l'organisme, ne présentant que des inconvénients mineurs et exceptionnels, le Métoclopramide peut être considéré comme une des acquisitions les plus intéressantes en thérapeutique de ces dernières années.

BIBLIOGRAPHIE

1 - BAR (J.) A propos d'une tentative de suicide, sans conséquence fâcheuse, avec le Métoclopramide. Thérapie, 1966, 21, (2), 349 - 353.

2 - BOISSIER (J.R.), SIMON (P.), LWOFF (J.M.) et FICHELLE-PAGNY (J.) Action psycholeptique du Métoclopramide - C.R. Société de Biologie, 158, pp 1859-1863. Paris Séance du 24-X - 64.

3 - BORENSTEIN (B.) Effets cliniques et électroencéphalographiques du métoclopramide en psychiatrie. A paraître.

4 - BROUET (G.) et MEEUS-BITH (L.) Utilisation du Métoclopramide dans le traitement des troubles digestifs induits par les thérapeutiques en pneumophtisiologie - Semaine des Hôpitaux de Paris, 41e année, n° 30, 20 juin 1965, pp 1787-1791.

5 - CHEVROT (L.), ROUX (G.) et MENARD (J.C.) Métoclopramide et routine radiologique digestive - Semaine des Hôpitaux de Paris, 41e année, n° 30, 20 juin 1965, pp 1802 - 1810.

6 - CHEVROT (L.), ROUX (G.) et MENARD (J.C.) Nouvelles tactiques d'utilisation du Métoclopramide en radiologie digestive courante - Le Sud Médical et Chirurgical - Actualités thérapeutiques 1964, 99, (2511).

7 - CORNET (A.), GRIVAUX (M.) et GUERRE (J.) Dyskinésies et troubles fonctionnels digestifs traités par le Métoclopramide - Semaine des Hôpitaux de Paris, 40e année, n° 44, 14 octobre 1964, pp 2346-2350.

8 - CORNET (A.) et GUERRE (J.) Syndrome fonctionnel des gastrites chroniques - Entretiens de Bichat - Médecine - I964.

9 - DESRUELLES (J.), DELCOURT (P.), DECALF (A.) et WAUCAMPT (J.J.) Action du Métoclopramide sur les troubles fonctionnels digestifs - Bruxelles Médical, 45e année, n° 22, 30 Mai I965, pp 603-6I6.

I0 - DREYFUS (P.) Le Métoclopramide en médecine interne et en gastro-entérologie - Semaine Thérapeutique, 40e année, N° 8, Octobre 64, pp 455-458.

11 - DREYFUS (P.) Posologie et règles d'emploi clinique du Métoclopramide - Semaine des Hôpitaux de Paris, 40e année, N° 44, 14 Octobre I964 pp 2376-2377.

I2 - DUBARRY (J.J.), AUCHE (Y.), BERNARD (J.P.), FONTANGE (X.) et GUINARD (F.) - (Bordeaux) - Intérêt clinique et radiologique d'un modificateur du comportement gastro-duodéno-jéjunal : le Métoclopramide - Médecine et Hygiène (GENEVE) 23e année, n° 681, 3I Mars I965, 9 pages.

I3 - FRANCOIS (P.), BEAL (F.), HACHE (J.C.) Les indications du Métoclopramide en ophtalmologie - Semaine des Hôpitaux de Paris, 4Ie année, N° 30, 20 Juin I965, pp I811-1812.

I4 - FRITEL (D.), MEYER (Ph.), REY (L. Ph.) et GRIVAUX (M.) Les troubles gastriques de l'insuffisance rénale et leur traitement par le Métoclopramide - Semaine des Hôpitaux de Paris, 40e année, N° 44, 14 Octobre I964, pp 2362-2366.

I5 - FRITEL (D.), MEYER (Ph.), REY (L. Ph.) Les troubles gastriques de l'insuffisance rénale - Entretiens de Bichat - Médecine I964.

16 - GAUTHIER (J.), HARTEMANN (E.), MARTIN (P.) Le métoclopramide en gastro-entérologie - Le Journal de Médecine de Lyon, 1965, 46, (1078), 1091-1101.

17 - GAZAIX (M.) Le Primpéran en médecine générale - Sud Méd. Chir. 195, 100, (2518), 12 381 - 12 383.

18 - GRANDMOTTET (P.), PLUBEAU (P.) Essai de traitement du météorisme digestif par le Métoclopramide - La Semaine des Hôpitaux de Paris, 41e année, N° 30, 20 juin 1965, pp 1813-1815.

19 - GRIVAUX (M.) L'intolérance aux digitaliques - Entretiens de Bichat, Médecine 1964.

20 - GRIVAUX (M.), CORNET (A.) et WATTEZ (E.) avec la collaboration de ECOIFFIER (J.) et CASTERA (R.) Le Métoclopramide en radiologie digestive - Semaine des Hôpitaux de Paris, 40e anannée, N° 44, 14 Octobre 1964, pp 2338-2345.

21 - GRIVAUX (M.), LAMOTTE-BARILLON (S.) Les nausées, la barre épigastrique, le hoquet et les migraines Leur traitement par le Métoclopramide - Semaine des Hôpitaux de Paris, 40eannée, N° 44 14 Octobre 1964, pp 2357-2361.

22 - JOUAN (F.) Le Métoclopramide en pratique gastro-entérologique - Revue des Sciences Médicales N° 166, Juin 1965.

23 - JUSTIN-BESANÇON (L.), CORNET (A.), GRIVAUX (M.), GUERRE (J.), WATTEZ (E), CASTERA (R.) et ESCOIFFIER (J.) L'ulcère duodénal invétéré Etude radiologique et évolution sous métoclopramide - Presse Médicale, 73, N° 14, 20 Mars 1965, pp 763-766.

24 - JUSTIN-BESANÇON (L.), CORNET (A.), GRIVAUX (M.), GUERRE (J.), WATTEZ (E.), CASTERA (R.) Les troubles sensitivomoteurs de l'ulcère duodénal - Epreuve radiologique et évolution sous métoclopramide - Archives des Maladies de l'Appareil digestif et de la Nutrition - Paris, 53, I964, I2, pp I287 à I290.

25 - JUSTIN-BESANÇON (L.), GRIVAUX (M.), CORNET (A.), TOURNEUR (R.) et GUERRE (J.) Recherche sur certaines dyskinésies et troubles fonctionnels digestifs - Bulletin Mémoire Soc. Med. Hôp. Paris, II4, I964, N° 8, 729-739.

26 - JUSTIN-BESANÇON (L.), GRIVAUX (M.) et LAVILLE (Cl.) Tronc cérébral et physiopathologie digestive - Archives des Maladies de l'appareil digestif et de la Nutrition, Paris, 53, I964, I2, pp I273 à I286.

27 - JUSTIN-BESANÇON (L.), GRIVAUX (M.) et WATTEZ (E.) L'épreuve au métoclopramide en radiologie digestive - Bulletin Mem. Soc. Med. Hôp. de Paris, I44, I964, N° 8, pp 72I-726.

28 - JUSTIN-BESANÇON (L.) et LAVILLE (Cl.) Action antiémétique du Métoclopramide vis-à-vis de l'apomorphine et de l'hydergine - C.R. Société de Biologie, I964, I58, pp 723-727.

29 - JUSTIN-BESANÇON (L.) et LAVILLE (Cl.) Action du Métoclopramide sur le système nerveux autonome - C.R. Société de Biologie, I964, I58, (5), IOI6-I024.

30 - JUSTIN-BESANÇON (L.), LAVILLE (Cl.), THOMINET (M.) Le Métoclopramide et ses homologues, Introduction à leur étude biologique - C.R. Académie des Sciences de Paris, t. 258, pp 4384-4386 (27 Avril I964).

3I - LAVILLE (Cl.) Protection exercée par le Métoclo-

clopramide contre les effets vomitifs du sulfate de cuivre - Path. Biol. I964, Vol. I2, N° 9-I0, 577-578.

32 - LAVILLE (Cl.) Effets du Métoclopramide sur le système nerveux central. (Test de la tige tournante et de la traction chez la souris, test de catalepsie chez le rat) - Pathologie-Biologie, Juin-Juillet I964, Vol. I2, N° II-I2/I3-I4, 723-725.

33 - LAVILLE (Cl.) et MARGARIT (J.) Métoclopramide et épreuve à l'apomorphine chez le rat - Pathologie-Biologie, I964, Vol. I2, N° II-I2/I3-I4, 726-727.

34 - LEGER (P.) Emploi du Métoclopramide en milieu chirurgical - Semaine des Hôpitaux de Paris, 40eannée, N° 44, I4 Oct. I964, pp 2374-2376.

35 - LEGER (P.) Emploi d'un modificateur du comportement digestif - l'Hôpital, I965, 56, (759 bis,) 4I3-4I6.

36 - MAHOUDEAU (D.) et DUBRISAY (J.) Le Métoclopramide dans le traitement des troubles fonctionnels digestifs (à propos de 33 observations) - Feuillets du Praticien , Juin I965, (248), 363-365.

37 - MALMEJAC (J.) et LAVILLE (Cl.) Effets cardio-vasculaires du Métoclopramide - Pathologie-Biologie, Nov. I964, Vol. I2, N° 2I-22, I074-I078.

38 - MALMEJAC (J.), LAVILLE (Cl.) et MARGARIT (J.) Technique permettant l'étude de l'action nerveuse centrale des poisons émétiques ou anti-émétiques - Bull. Mém. Soc. Méd. Hôpitaux de Paris, II4, I964, N° 8, pp 727-728.

39 - MARTINS (J.) - (Portugal) - Premiers résultats obtenus avec le Métoclopramide dans la préven-

tion des phénomènes d'intolérance à l'éthionamide - Journal de Médecine et de Chirurgie pratique à l'usage des Médecins Praticiens, I36eannée, Tome CXXXVI, N° de Mai I965, IOeCahier, pp 342-348.

40 - PAGNON (P.), TREGUER (J.) et CHASSARD (J.L.) Le Métoclopramide dans le traitement des troubles digestifs du "mal des rayons" et de la chimiothérapie anti-cancéreuse - Lyon Médical, I965, 2I3, (22), pp I627-I634.

4I - PECKER (J.) Essais cliniques du Métoclopramide dans un service de neurochirurgie - Semaine des Hôpitaux de Paris, 4Ie année, N° 30, 20 Juin I965, pp I792-1794.

42 - PERRIER (L.) Intérêt du Primpéran en pathologie digestive quotidienne - Semaine Thérapeutique I965, 4I, (4), Th 246.

43 - PERRIER (M. Communication personnelle.)

44 - PRUDHOMME (J.) Traitement par le Primpéran des troubles digestifs au cours d'affectionns cardiaques. Sud Méd. Chir. I965, I00, (2 5I3) I2 078-I2 082.

45 - REBOUL (J.), TESSIER (J.P.) et FERRO (P.) Le Métoclopramide en cancérologie - Semaine des Hôpitaux de Paris, 4Ie année, N° 30, 20 Juin I965, pp I795-I797.

46 - ROUSSELET (J.) Le Primpéran (Métoclopramide) en gastro-entérologie - Actualités Hépato- gastro-entérologiques de l'Hôtel-Dieu (Paris), I965, I, (2), XXVII-XXIX.

47 - TERRASSE (J.), MOINADE (S.) et ALIX (B.) Les intolérances digestives médicamenteuses, Leur traitement par le Métoclopramide - Semaine des Hôpitaux de Paris, 4Ie année, N° 30, 20 Juin I965, pp I793-I80I.

48 - TOURNEUR (R.), GRIVAUX (M.) et LAMOTTE - BARILLON (S.) Les intolérances digestives à la digitaline, aux cytostatiques et à diverses thérapeutique - Leur traitement par le Métoclopramide - Semaine des Hôpitaux de Paris, 40e année, N° 44, I4 Octobre I964, pp 235I-2356.

49 - VIALATTE (J.) et PAUPE (J.) Application du Métoclopramide aux vomissements du nourrisson et de l'enfant - Sem. des Hôpitaux de Paris, 40e année, N° 44, I4 Oct. I964, pp 2367-2373.